

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

574

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Monique MIALLON-LOYAU

née le 11 novembre 1934 à NANTES (L.A.)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 1963.

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
DE L'ANALEPTIQUE PRETHCAMIDE (MICORENE GEIGY).

SON EMPLOI DANS LA REANIMATION
DU PREMATURE ET DU NOUVEAU-NE.

Président :

Mr M. LELONG,

Professeur

ANNÉE 1963

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Monique MIALLOON-LOYAU

née le 11 novembre 1934 à NANTES (L.A.)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 1963.

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE
DE L'ANALEPTIQUE PRETHCAMIDE (MICORENE GEIGY).
SON EMPLOI DANS LA REANIMATION
DU PREMATURE ET DU NOUVEAU-NE.

Président :

Mr M. LELONG,

Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeure titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)	
Cliniques chirurgicales.	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Cliniques médicales	Boucicaud	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)	
Sémiologie médicale	DOMART (A.)	
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)	
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (M ^{le} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) GHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOUREH (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie		Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie		Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale		Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.) BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Carcinologie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.)
Dermato-Syphiligraphie	LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Pathologie médicale	ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Electro-Radiologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RAGADOT (J.)		LAFOURCADE (J.) LEPERCO (G.) MANDE (R.) KOZICONACI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Hématologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Histologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Hydrologie	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Hygiène	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Maladies infectieuses	ALBAHARY (G.) PERTUISET (B.) LAPRESLE (J.)		
Médecine légale	GRANÇON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Médecine du travail	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Neuro-chirurgie			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Mari

A mes Parents

A toute ma Famille.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur

Marcel LELONG

Qui nous honore en acceptant
la présidence de cette thèse.

Aux Laboratoires GEIGY

Créateurs du MICORENE .

A Monsieur le Docteur
Jean BONNETTE

Pour son enseignement et pour
nous avoir facilité l'élaboration
de cette thèse.

A Monsieur le Docteur

Michel ROIDOT

Avec notre très grande reconnaissance
pour tout ce que nous lui devons et pour
l'amitié qu'il nous prodigue .

A Monsieur le Docteur CHEYNIE

Qui nous a aimablement dirigée
au nom des Laboratoires GEIGY.

Au Docteur Michelle CAVALIER

Pour son aide précieuse et amicale
Avec toute notre sympathie.

A nos Maîtres d'Externat.

A Monsieur le Docteur BERTRAND

A qui nous sommes fidèlement
reconnaissante pour l'enseignement
si profondément humain qu'il nous
a dispensé.

A Messieurs les Docteurs Jean FOUQUET

FEVRES

OBERLIN

pour leur enseignement.

A nos autres Maîtres dans les Hôpitaux de Paris.

Nous tenons à remercier

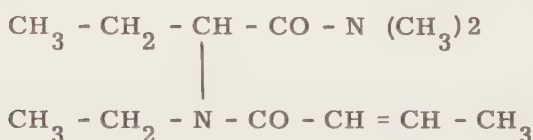
Monsieur le Docteur ALAGILLE

Pour ses précieux conseils.

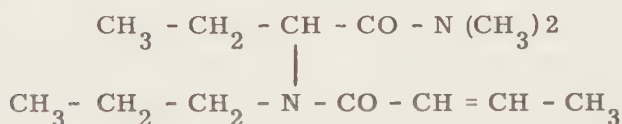
RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

Le PRETHCAMIDE, récemment commercialisé par les laboratoires GEIGY sous le nom de MICORENE est constitué d'un mélange, à parties égales de :

la Diméthylamine de l'acide N.Crotonyl α éthylamino butyrique.



et de la Diméthylamine de l'acide N. Crotonyl α propylamino butyrique.



D'après ses propriétés pharmacologiques le prethcamide appartient au groupe des drogues à action centrale. Il a une action stimulatrice sur la respiration, démontrée, sur l'animal comme sur l'homme dans leur état normal, et surtout après qu'ils aient été soumis à l'influence de substances qui paralysent leurs centres.

EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL

- Sur l'animal normal.

Chez le lapin l'injection intraveineuse de préthcamide provoque, à la dose de 3 à 5 mg/kg une accélération du rythme respiratoire normal. En injectant des doses progressivement croissantes on observe une action stimulatrice généralisée entraînant bientôt une agitation intense suivie de convulsions. Il faut administrer plusieurs fois la dose convulsivante pour que

surviennent le décès de l'animal au laboratoire.

L'effet du produit sur des souris, des rats, des cobayes et des chats est sensiblement le même que sur les lapins.

- Sur l'animal anesthésié ou analgésié.

- Effet respiratoire.

La stimulation de la respiration de l'animal anesthésié se perçoit avec une netteté particulière lorsqu'on enregistre directement le degré de saturation en oxygène du sang circulant.

A la dose de 20 à 30 mg/kg intraveineux chez le chien anesthésié le micorène entraîne une nette augmentation de l'amplitude du tracé respiratoire.

Cette action se manifeste quelque soit le mode d'anesthésie utilisé chez l'animal, à nerfs pneumogastriques intacts ou sectionnés.

L'administration par voie digestive de perles de G 5668 est suivie dans les 10 minutes d'une nette augmentation de l'amplitude respiratoire (+ 30 % après 30 à 50 mg/kg). Cet effet s'es-
tompé progressivement en deux heures.

- Action réveillante

L'expérimentation se heurte ici à de nombreuses difficultés mais il est démontré que sous l'influence du prethcamide la profondeur du sommeil narcotique peut être amoindrie et que, par dosage adéquat de l'analeptique, la durée du sommeil peut-être abrégée de 50 %.

Le préthcamide manifeste un antagonisme marqué à l'égard des effets dépresseurs respiratoires de la morphine ou des divers barbituriques. (Dial, nembutal, somnifène). Les doses minima actives sont de l'ordre de 30 mg/kg intraveineux pour le chien et de 50 mg/kg. intraveineux pour le lapin, ce qui correspond à environ la moitié de la dose minimale convulsivante.

D'autre part le prethcamide à la dose de 50 mg/kg intraveineux protège le lapin vis-à-vis de l'intoxication provoquée par injection intrapéritonéale de nembutal (60 mg/kg).

- Action cardiovasculaire

Chez le chien anesthésié le prethcamide se montre faiblement hypotenseur. Le rythme cardiaque n'est pas sensiblement modifié.

Le prethcamide n'a pas d'action sur la dépression tensionnelle provoqué par la morphine et les barbituriques . Les expériences de KRAWLSON et PISSENSKI sur l'oreille isolée de lapin mettent, en évidence une vasodilatation pour des doses élevées.

De même le prethcamide a de fortes concentrations provoque une légère dilatation coronaire sur le coeur isolé de lapin.

Aux doses actives sur l'appareil respiratoire il ne modifie pas la réponse tensionnelle à l'excitation du bout cardiaque du nerf pneumogastrique, au pincement bilatéral des carotides primitives, à l'injection d'acétylcholine, d'adrénaline ou de noradrénaline (Il diminue la durée de l'apnée adrénalinique).

L'action sur la tension artérielle ne semble donc pas caractérisée.

- Préparation neuro musculaire

IZQUIERDO et SHARITA ont décrit une action dépressive à la dose de 250 mg/kg sur la transmission neuromusculaire chez Bufo Arénarium.

BOUYARD et SASSINE n'ont, par contre, observé aucune action sur la préparation sciatique-gastrocémien du chien et du lapin pour des doses de 40 à 60 mg/kg intraveineux. A partir de 80 à 100 mg apparaissent des trémulations musculaires.

Les expériences de MAGNUS sur l'intestin isolé de lapin et de cobaye ont démontré qu'apparemment le prethcamide n'a pas de point d'attaque dans le domaine de la musculature lisse.

- Toxicité

La dose mortelle pour 50 % des souris se situe aux environs de 400 mg/kg. Par contre le rat peut résister à des doses de l'ordre de 500 mg/kg malgré de violentes crises convulsives.

La tolérance locale du prethcamide à 10 % a été étudiée sur l'oeil de lapin. On n'a constaté aucune action irritante du produit sur la conjonctive et la cornée.

ETUDE CLINIQUE SUR L'HOMME ADULTE

(Quelques expériences)

L'action du ,préthcamide sur l'homme est dans une large mesure conforme à son effet sur l'animal.

- Chez l'homme normal.

Après injection intraveineuse de 1 ml, aux fins d'un auto-test, des paresthésies se font distinctement ressentir (sensation de chaleur, picotement, démangeaisons) en même temps que l'obligation de respirer profondément. DOMENJOZ et BENSTZ ont montré que l'exagération de la respiration porte davantage sur la profondeur de celle-ci que sur la fréquence.

DOMENJOZ en particulier rapporte l'observation d'une femme, en bonne santé somatique, à qui il a injecté la solution courante à 15 % à une vitesse d'environ 1 ml/mn par voie intraveineuse. Il note une intensification et surtout un approfondissement de la respiration, l'accélération du rythme respiratoire étant, à l'opposé de ce qui se passe chez l'animal, peu marquée. Puis apparition d'éternuements sporadiques et d'une agitation générale, se traduisant par des mouvements non motivés tout d'abord isolés puis de plus en plus fréquents et impulsifs, intéressant surtout la tête et les extrémités.

Ces manifestations motrices présentent le caractère bien défini d'une contrainte et ne sont pas influençables par des excitations extérieures. A ce stade on observe, outre une sensation de prurit et de crépitement cutané des accès intermittents de tremblements et de frissons. Ces phénomènes s'accompagnent d'un véritable "réveil mental".

Au cours de cette expérience, pour une dose totale de 9 ml de la solution à 15 % administrée dans un délai de 6 minutes, il n'y a pas eu d'action convulsivante.

- En pathologie

Les résultats obtenus grâce au ,préthcamide en pneumologie et en anesthésiologie sont très intéressants.

En Pneumologie

Nous avons retenu l'expérimentation de BONYARD et GUIN se limitant essentiellement aux effets immédiats du préthcamide administré per os sous forme de perles dosées à 50 mg. Ces auteurs notent pour une dose de 150 à 200 mg. selon le poids du malade une amélioration nette de la gêne respiratoire dans la demi-heure qui suit la prise de la drogue. (La cause de l'insuffisance respiratoire chez des malades choisis d'âge et de sexe différent étant également variable : facteurs bronchiques, parenchymateux, pleuraux et pariétaux). Cette amélioration subjective se traduit sur la courbe spirographique par une élévation de la ventilation minute de 10 à 100 pour 100 selon les sujets.

Le préthcamide agit sur les deux composantes de cette ventilation minute : l'air courant et la fréquence respiratoire. Il ne possède généralement par contre aucune action sur les valeurs de la capacité vitale et de la ventilation maxima.

(Ces constatations permettent de conclure que le
) préthcamide agit essentiellement comme un ana-
 (leptique respiratoire central à action élective sur
) les centres régulateurs bulbo-pontiques.

Au cours de cette expérimentation aucune action cardiovasculaire évidente n'a été observée. De même aucun effet secondaire.

POTTIER rapporte toute une série de résultats obtenus après administration intraveineuse de préthcamide.

Il note après injection de 1,5 cm³ de la solution à 15 % l'apparition très rapide (20 secondes) d'une augmentation de la ventilation pulmonaire. Cette durée d'action semble se situer entre 20 et 30 minutes. Là encore les effets cardiovasculaires ont été très minimes.

CONNE et BAUDRAZ rapportent également une importante expérimentation clinique dans le traitement d'insuffisances respiratoires et constatent, comme les autres, que le préthcamide accroît la ventilation, cet effet portant essentiellement sur l'amplitude respiratoire, la fréquence étant relativement beaucoup moins influencée. Le préthcamide étant administré par voie intraveineuse, injection ou perfusion et, surtout dans ce cas, chez des emphysémateux, les tracés spirographiques montrent une élévation importante du quotient respiratoire sans accroissement parallèle de la consommation d'oxygène. Le préthcamide protège l'insuffisant respiratoire de la dépression ventilatoire qui accompagne l'administration d'oxygène.

En Anesthésie, Analgésie

Le Prethcamide se montre très efficace dans les syndromes d'hypoventilation au cours des dépressions respiratoires d'origine centrale (morphine, barbituriques). Il ne peut être utilisé que si les voies bronchiques sont libres et si la souplesse thoracique est suffisante.

Chez le sujet anesthésié l'action du G 5668 est intéressante. Elle a été bien étudiée par BOUYARD et CAILAR.

Sur le malade profondément anesthésié au thiopentone (stade chirurgical de la narcose, absence de réflexe cornéen) le préthcamide est sans effet sur la ventilation.

Sur le sujet moins profondément endormi il entraîne par contre des modifications nettes de la respiration qui apparaissent 30 secondes à une minute après l'injection. On note des modifications de la fréquence respiratoire qui se manifestent soit par une augmentation, soit par une diminution du nombre d'inspirations-minute, une augmentation de l'amplitude respiratoire qui est toujours nette, avec augmentation notable de la ventilation minute.

Par ailleurs le G 5668 présente, par comparaison avec le nicéthamide utilisé antérieurement en anesthésie une série d'avantages :

- action plus élective et plus efficace sur la ventilation.
- Seuil convulsivant beaucoup plus élevé
- Rareté des phénomènes spasmodiques respiratoires
- Absence de vomissements
- Absence d'agitation au réveil

BORER rapporte également une série d'essais du préthcamide en anesthésie et conclue que celui-ci est appelé à rendre des services à l'anesthésiste dans le cas d'apnée, de troubles respiratoires, de mauvaises décurarisations, enfin chez des sujets profondément endormis en fin d'intervention.

ETUDE CLINIQUE EN PEDIATRIE

Nous aborderons maintenant le véritable sujet de notre étude qui est l'utilisation des propriétés du prèthcamide dans le domaine de la pédiatrie et nous commencerons par un bref rappel de la littérature à ce propos.

Il est difficile d'établir une frontière entre l'obstétrique et la pédiatrie et le prèthcamide est maintenant utilisé dans les services de maternité avec profit dans les cas d'asphyxie du nouveau-né, d'hypoxémie foetale, d'accidents respiratoires des accouchements sous anesthésie générale.

Nous avons retenu dans la littérature Italienne l'article de RIGHINI et RONCUZZI rapportant une expérimentation sur 26 nouveaux-nés en état d'asphyxie bleue où d'asphyxie blanche ceci en rapport soit avec une période d'expulsion longue et laborieuse, soit avec l'application de forceps sous anesthésie générale, soit avec une césarienne.

Outre les moyens habituels : aspirations des mucosités, oxygénation abondante, respiration artificielle durant quelques minutes, ces auteurs ont mis en oeuvre l'injection par l'intermédiaire du cordon ombilical de $1/4$ de cm^3 à $1,5 \text{ cm}^3$, selon l'intensité de l'asphyxie, de prèthcamide dilué dans 5 cm^3 d'eau distillée.

Dans tous les cas sauf un s'est produit immédiatement une profonde inspiration suivie d'une polypnée puis d'une normalisation progressive de la fréquence et de la profondeur de la respiration.

Deux observations se rapportent à des césariennes. Au début de l'intervention les mères ont reçu deux ampoules de prèthcamide en perfusion intraveineuse. Il semble que l'influence de cette médication sur la respiration du fœtus ait été bonne.

Les auteurs italiens concluent à l'efficacité certaine du prèthcamide, efficacité qui est fonction de la "réceptivité" du sujet. C'est dire la nécessité, en particulier chez le nouveau-

né d'associer au prèthcamide : aspiration, respiration artificielle et oxygénation.

A Buenos Aires les Docteurs ABDALA, CALANDRIA, ETCHEPAREBORDA et LATORRE rapportent l'observation intéressante et très détaillée d'un nouveau-né en état d'apnée après un accouchement prolongé avec injections de spasmalgine et épisiotomie chez une primipare.

L'enfant est pâle, le thorax bloqué en position inspiratoire. Les bruits du coeur sont d'intensité et de fréquence normale. Les méthodes usuelles de réanimation ont été employées : aspiration, respiration artificielle, stimulations cutanées, massages diaphragmatiques, oxygène, analeptiques habituels, tout ceci sans résultats.

On décide alors l'injection par la veine ombilicale de un tiers d'ampoule de prèthcamide tout en continuant la respiration artificielle.

Dans la minute suivante se produit un mouvement respiratoire ample et incoordonné suivi à 10 secondes de 2 ou 3 mouvements semblables.

La respiration s'établit en 2 ou 3 minutes avec une fréquence de 20 mouvements par minute. Au bout de cinq minutes, le rythme est régulier, l'amplitude un peu plus grande que la normale. Au bout de une demie heure on considère que le nouveau-né respire normalement. L'évolution ultérieure a été excellente.

Dans le même article est rapporté également le cas d'un nourrisson de 50 jours présentant une bronchopneumonie avec dyspnée très importante et crises d'apnée résistant au traitement par antibiotiques antispasmodiques et oxygénothérapie, rapidement soulagée par une seule ampoule de prèthcamide.

En France GAILLARD et LAFONT ont publié une intéressante série d'observations, leur expérimentation ayant pour point de départ l'effet produit par l'injection de 1/10 ml de prèthcamide intraveineux chez un prématuré de 600 g agonisant, ne respirant pratiquement plus. La respiration s'est rétablie aussitôt ce qui n'a pas empêché l'issue fatale inévitable dans ce cas précis.

Les observations de ces auteurs groupent

- des apnées néonatales - Des injections intramusculaires d'une ampoule ont été pratiquées dans ces cas. Eventuellement les injections ont été intraveineuses mais à dose moindre. Cha-

que fois est notée "l'apparition d'un mouvement respiratoire en environ 30 secondes. Tout d'abord se produit une profonde inspiration puis surviennent des mouvements amples auxquels fait suite un rythme régulier"

- des pauses respiratoires des prématurés.

Dans ces cas ont été utilisées les voies intramusculaire, intraveineuse et buccale.

A ce sujet il est noté que lorsque l'administration du médicament s'est révélée nécessaire, elle doit être continuée de façon systématique.

- des pauses respiratoires d'origine centrale du nouveau-né pour lesquelles le prèthcamide a été employé avec succès améliorant l'hématose en aidant peut-être à la régularisation du rythme.

- Enfin une observation de coqueluche chez une enfant de 3 mois guérie par l'administration buccale de 90 gouttes de prèthcamide par jour.

La posologie utilisée par ces auteurs est de

- par voie parentérale : 15/20 de ml par kg et par 24 heures en 4 injections soit 135 mg par kg et par 24 heures chez le nouveau-né et le prématuré.

- par voie buccale 25 gouttes par kg et par 24 heures soit 100 mg par kg, les prises ne devant pas être espacées de plus de 6 heures.

EXPERIMENTATION DU CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-GERMAIN-EN-LAYE.
--

Nous nous proposons de montrer différentes observations objectivant tout l'intérêt de l'utilisation du préthcamide dans la réanimation du nourrisson et du nouveau-né (prématuré ou à terme).

Depuis deux ans nous avons eu l'occasion d'expérimenter ce produit pour le traitement de troubles respiratoires d'origine centrale.

Plutôt que d'énumérer nos très nombreuses observations (plus de 100) nous avons préféré mettre en évidence celles qui nous semblent les plus démonstratives par leurs indications et leurs résultats.

Les problèmes de la voie d'administration et des doses ont été très délicats à codifier. Nous avons retenu deux modes d'utilisation.

- la nébulisation par aérosols
- la perfusion intraveineuse

Ces deux techniques ayant leur indication particulière nous les étudierons séparément.

I. - ACTION DU PRETHCAMIDE EN AEROSOLS DANS =====

L'HYPOVENTILATION AIGUË DU NOURRISSON.

=====

Nous avons utilisé en premier cette méthode particulièrement facile, permettant d'éviter la dénudation qui est souvent délicate chez le tout petit prématuré, la perméabilité de la veine étant souvent difficile à maintenir pendant longtemps.

Quoique la voie respiratoire ne paraisse pas logique à priori, l'absorption du produit étant forcément faible chez un nourrisson qui respire mal, nous avons eu la surprise de constater des améliorations rapides et durables d'états respiratoires très

précaires notamment chez le prématuré.

Ce résultat nous paraît très intéressant étant donné le peu de drogues analeptiques respiratoires utilisables de façon efficace à cet âge.

- Technique

Elle a été établie par tâtonnement : au début pulvérisations discontinues 15 minutes par heure dans un courant d'oxygène ; mais chaque changement de régime, arrêt ou reprise de l'aérosol s'accompagnait d'une phase d'aggravation des troubles respiratoires avec agitation, le fait étant indépendant du débit d'oxygène qui restait constant dans l'isolette.

Aussi avons-nous remplacé cette méthode par l'administration continue d'aérosol de prèthcamide dilué dans du sérum physiologique à raison de une ampoule de 225 mg. pour 10 cm³ de sérum. Un courant d'oxygène continu barbote dans ce mélange. Une ampoule seulement est employée par 24 heures pour un prématuré de moins de 1500 gr. et deux ampoules pour les nourrissons.

Il est évident que dans le cas où ce produit est administré de façon assez longue, nous avons veillé chaque fois à mesurer par oxymétrie dans les incubateurs le taux d'oxygène de façon à ce qu'il ne dépasse pas 30 %.

- Critères de surveillance.

Nous avons recherché des critères objectifs de surveillance mais pour l'évaluation du pouls et de la pression artérielle nous nous sommes heurtés aux fluctuations considérables dues aux manipulations nécessaires, notamment chez le prématuré.

Quant au rythme respiratoire il était très instable chez ces enfants dyspnéiques.

Finalement c'est :

- la coloration de l'enfant et
- l'allure générale de sa respiration (régularité ou pause, oppression ou mouvements libres, présence ou absence de battements des du nez). qui ont servi à l'appréciation des résultats.

Avant de présenter les observations d'enfants ainsi traités nous voudrions faire remarquer d'une part que les laboratoires GEIGY ont effectué une étude de la nocivité du prèthcamide pour l'oeil et nous ont assuré de l'absence de danger. Nous n'avons

observé aucune complication oculaire précoce ou tardive.

D'autre part l'emploi des aérosols de prèthcamide dans les isolettes pose un problème pratique de nettoyage, le produit formant sur les parois un film très adhérent et opaque. En fait, les puéricultrices pensent que c'est là un petit inconvénient facilement supprimé par lavage des parois de verre au Cétavlon.

- Indications

1 - Avant tout les hypoventilations d'origine nerveuse

a) - Hémorragies méningées.

I - M..... Marie-Françoise, 4ème enfant, est née à 7 mois, au terme d'une grossesse normale ; l'accouchement a été normal. L'enfant pèse 1 800 grs., mesure 45 cms. Le périmètre crânien est de 29 cm. Le périmètre thoracique de 26 cms. Son groupe sanguin est ORh⊕.

D'emblée on porte le diagnostic d'hémorragie méningée.

A l'admission au centre des prématurés de Saint-Germain la température est de 33°8, l'enfant geint et s'agite sans cesse, la respiration est entre-coupée de pauses prolongées, les téguments sont cyanosés.

L'enfant reçoit 1 mg./Kg et par 24 heures de lar-gactil en doses fractionnées toutes les deux heures par voie sous-cutanée.

Après un jour d'observation sans amélioration notable les aérosols de prèthcamide sont commencés. D'abord un quart d'heure par heure puis, la deuxième heure, l'aérosol. est laissé en permanence.

L'effet est très net.

La respiration devient plus régulière, les pauses s'espacent. L'auscultation cardiaque est inchangée, les téguments deviennent roses ; 10 minutes après l'arrêt du prèthcamide la cyanose réapparaît. Puis, sous aérosol continu, l'évolution est rapidement favorable.

Les aérosols sont suspendus le 2ème jour sans que la cyanose se reproduise. La respiration est satisfaisante, la température s'élève à 37°.

La ponction lombaire montre alors un liquide rouge

cerise, ne coagulant pas.

L'enfant quitte le service après deux mois d'hospitalisation sans sequelles apparentes.

L'examen oculaire est normal.

II. - H..... Thierry est né le 10 avril 1960.

Premier enfant, venu au 8ème mois d'une grossesse compliquée à la fin par une pyélonéphrite fébrile.

L'accouchement a été facile et rapide mais le liquide était teinté et il y avait une circulaire serrée du cordon. Il a fallu une désobstruction et réanimation de 10 minutes avant le premier cri.

L'enfant pèse 2810 grs., mesure 50 cm avec un périmètre cranien de 33 cm et un périmètre thoracique de 30 cm. Son groupe sanguin est A Rh $\oplus$.

Dès l'arrivée dans le service le diagnostic d'hémorragie méningée est évoqué devant un enfant agité, geignant, cyanosé, dyspnéique et dont la température est de 34 °.

Le largactyl et l'heptamyl sous-cutanés restent sans effet pendant 4 heures et c'est alors qu'est mis en marche le nébuliseur avec la solution de prèthcamide. En 5 minutes l'enfant devient rose, cependant qu'il continue à geindre et à faire des pauses respiratoires. Le coeur est rapide, non modifié par le prèthcamide.

A la douzième heure l'aérosol s'interrompt faute d'être réalimenté et l'enfant est retrouvé gris et cyanotique au bout d'une heure. La remise en marche de l'appareil fait disparaître la cyanose.

Au troisième jour le micorène est arrêté, la respiration est satisfaisante. Les téguments restent roses. La température est de 36 °.

La fonction lombaire ramène un liquide rosé contenant 2,50 g..d'albumine et de l'hémoglobine.

L'enfant quitte le service au 18ème jour, en bon état, sans séquelles décelables.

III. - O..... Jimmy, né le 27 avril, à 7 mois, nous est envoyé après un accouchement normal dans un état grave.

Il pèse 2.100 gr. La température est de 35°4 mais il geint faiblement, est mou, pâle, cyanosé et fait des apnées prolongées. Les bruits du coeur sont sourds et très rapides.

L'aérosol de prèthcamide est immédiatement commencé mais l'enfant reste cyanosé, respire de plus en plus mal et meurt à la 12ème heure. La fonction lombaire ramène du sang incoagulable.

IV. - C..... Fabrice naît le 28 mars 1960 par un accouchement difficile : siège décomplété avec forceps sur tête dernière et une anesthésie profonde de la mère.

Il reçoit d'emblée 1/2 ampoule de coramine sous-cutanée, une ampoule de vitamine K, et d'adrénoxyl 500 et 1 cm³ d'heptamyl.

A son admission dans le service, l'enfant est cyanosé, agité de quelques mouvements de grasping entrecoupés de pauses.

L'aérosol de prethcamide est totalement inefficace et l'enfant meurt au bout de 3 heures.

La fonction lombaire ramène du sang.

b) - Troubles respiratoires en cas d'ictère par incompatibilité Rh.

V. - L'enfant S..... Philippe est le deuxième enfant d'une mère Rh - . Venu à 8 mois il pèse 2 600 grs à la naissance. La grossesse a été normale, l'accouchement simple, le premier cri immédiat.

La numération montre 1.200.000 globules rouges
3.600 globules blancs

L'érythroblastose sanguine est à 156 % blancs.

Le test de Coombs est positif.

Une exsanguino-transfusion de 600 cm³ est faite à la 18ème heure et à la 20ème heure l'enfant est cyanosé, il geint, sa température est à 33°.

L'aérosol de prèthcamide immédiatement commencé a un effet progressif mais net; la respiration s'améliore et la cyanose disparaît en 2 heures. Il est interrompu au bout de 24 heures et l'évolution est simple, malgré un épisode diarrhéique

intercurrent.

L'enfant quitte le service en bon état après un mois d'hospitalisation.

2 - Dans les oedèmes pulmonaires d'origine infectieuse nous avons également essayé ce produit ; mais dans ces cas les résultats sont beaucoup plus difficiles à apprécier, l'association d'antibiotiques, de tonicardiaques et d'oxygénothérapie donnant des résultats souvent très rapides. Pourtant nous avons eu l'impression que dans certains cas la dyspnée, le tirage, les battements des ailes du nez ont cédé beaucoup plus vite grâce aux aérosols de prèthcamide.

VI. - B..... Anne est hospitalisée le 3 mars pour :

- Fièvre à 39°5
- Toux incessante
- Polypnée avec battement des ailes du nez
- Mousse aux lèvres
- Cyanose.

On perçoit des râles fins disséminés dans les deux champs pulmonaires.

- Le coeur est rapide
- Le foie déborde largement
- La radiographie pulmonaire ne montre pas de foyer.

On prescrit de la pénicilline, de la digitaline et de l'oxygène.

A la 6ème heure l'état respiratoire est inchangé, la cyanose persiste. L'aérosol de prethcamide est alors mis en route et l'amélioration est rapide, la toux diminue, la cyanose s'efface.

Après la 12 ème heure le precathcamide est arrêté, la température est normale. Les râles fins ne sont plus perçus.

L'enfant sort guérie au 7ème jour.

VII. - O..... Alain est hospitalisé au 3ème jour de sa vie pour méningite à pneumocoques. Après 1 mois de traitement intensif son état s'améliore mais il contracte une infection pulmonaire auprès de son voisin et fait un véritable oedème aigu.

Pour cet enfant affaibli nous avons d'emblée associé les aérosols de prèthcamide au traitement classique mais l'évolution en a paru peu influencée. La fièvre, la toux et la polypnée ont persisté 5 jours.

VIII. - L..... Bernard, 2 mois et demi, est envoyé pour un oedème pulmonaire infectieux fébrile..

Polypnéique, moussant beaucoup, il est agité d'une toux incessante.

L'aérosol de prèthcamide, installé d'emblée est mal supporté. L'enfant s'agite et paraît très angoissé.

La suspension du micorène amène un léger soulagement.

IX. - L'enfant B..... Joëlle, 1 mois, est amenée par sa mère parce qu'elle vient de faire une asphyxie brutale : pause respiratoire de durée apparemment longue. L'enfant est pâle, cyanosée, hypotonique. La température est normale. La respiration est rapide, superficielle, avec tirage et battement des ailes du nez. Son état paraît alarmant. On perçoit des râles fins dans les deux champs pulmonaires.

Le coeur est sourd et bat à 160.

La radioscopie ne montre ni corps étranger ni foyer. Malgré la température normale, on conclut à un oedème aigu infectieux car l'enfant depuis 4 jours a un écoulement nasal abondant, une petite toux et des sternutations.

D'emblée le micorène est donné en aérosols pendant deux heures et l'état de l'enfant s'améliore de façon spectaculaire. La respiration passe de 60 à 35 à la minute, la cyanose disparaît, le coeur se ralentit.

L'aérosol est alors suspendu. L'enfant est traitée les 3 jours suivants par la pénicilline et rendue à sa famille au 4ème jour, en bon état.

En conclusion

Par cette voie le prèthcamide s'est montré un analeptique

respiratoire actif dans la majorité des cas.

L'administration en aérosols présente le gros avantage de permettre un étalement régulier des doses sur une longue période.

L'absorption par cette voie nous a paru satisfaisante. La tolérance a été parfaite 8 fois. Une fois nous avons interrompu l'aérosol devant l'agitation et l'angoisse de l'enfant.

La meilleure indication du prèthcamide chez le nouveau-né est le trouble respiratoire d'origine nerveuse tel qu'il s'observe dans les hémorragies méningées.

II. - ACTION DU PRETHCAMIDE PAR VOIE INTRAVEINEUSE

DANS LES HYPOVENTILATIONS DU NOURRISSON.

Depuis juillet 1961, sans nîminiser l'action des aérosols, nous y avons adjoint tout d'abord dans les cas gravissimes, puis de manière plus courante la voie veineuse.

- Technique

Nous avons tâtonné

- quant à la dose à injecter
- quant à la manière : doses filées ou perfusion continue.

Nous nous sommes ralliés à la perfusion continue à la dose de 0,5 cm³ à 1 cm³, voire 1,5 cm³ (soit une ampoule) par jour diluée dans une perfusion de sérum isotonique.

Plus qu'avec le poids de l'enfant, la dose de micorène utile nous paraît être en rapport avec l'état de détresse respiratoire.

Signalons que dans des cas d'apnée profonde on a tout intérêt à faire une injection lente mais directe, à la seringue. (même lorsque l'enfant est en perfusion continue) et que la meilleure dilution du produit nous a paru être alors de 0,5 cm³ dans 10 cm³ de sérum physiologique jusqu'à apparition d'ébauche de mouvements respiratoires.

- Critères de surveillance.

La tension et le pouls nous paraissent peu modifiés et sans

intérêt comme critères d'activité. Trois critères nous ont paru primordiaux.

- La coloration : dans l'une des observations qui vont suivre c'est sur la coloration lilas de l'enfant que la dose de micorène fut jugée trop forte.

- L'allure de la respiration plus que le rythme, pour lequel il nous paraît difficile de départager les troubles dyspnéiques et ceux provoqués par une dose trop importante de prèthcamide. Notons cependant l'intérêt que révèle toute polypnée avec coloration trop rouge et agitation comme test d'arrêt de la perfusion.

- Les mouvements convulsifs ou agitation qui, liés à la coloration et à une polypnée régulière imposent l'arrêt de la perfusion.

En bref, les tests d'activité, comme pour les aérosols sont : la coloration

l'allure de la respiration (irrégulière ou pause, oppression ou mouvements libres, présence ou absence de battement des ailes du nez).

Les tests d'arrêt de la perfusion sont :

- la coloration écrevisse
- l'agitation
- l'ensemble polypnée-agitation - bonne coloration.

- Indications

Les indications sont à peu près les mêmes que par la voie "nébulisation".

Le choix de la perfusion a beaucoup plus été imposé par l'extrême urgence des troubles respiratoires que par l'affection en cause.

Nous l'avons utilisée dans tous les cas de détresse respiratoire aiguë avec des résultats variables, spectaculaires dans les syndromes où aucun élément infectieux n'existait, beaucoup plus aléatoires dans les autres.

1. - Les hémorragies méningées.

Nous ne citerons ici que deux observations, ne voulant pas revenir encore sur l'intérêt du prèthcamide dans ces états si fréquents et que nous avons déjà longuement étudiés dans le premier chapitre de notre exposé.

I. - Enfant CHA..... Yolande - née le 20.8.61.

Poids de naissance 2 Kg 640
Hémorragies au cours de la grossesse
Terme inconnu
Accouchement : dilatation provoquée
dégagement rapide

Enfant criant aussitôt.

Entre dans le service le 20.8.61 à 17 heures : enfant bien.
A 21 heures cyanose. Respiration type gasping des plus alarmantes,
état de choc.

Sont mis en route : Oxygène, perfusion de 15 mg d'hémi-succinate de cortisone, 1 million de pénicilline dans 200 cm³ de sérum glucosé. Injection très lente dans la tubulure, toutes les 2 heures, de 1 cm³ de micorène à 0,5 cm³ dans 10 cm³ de sérum physiologique. L'une des injections est mal supportée : l'enfant s'agite, respiration saccadée, teint lilas.

Le 21.8.61. Perfusion identique continuée ainsi que les injections de prèthcamide aux mêmes doses et au même rythme. Par deux fois au cours de la journée les injections sont mal supportées.

En fin de soirée le reste (5 cm³) de la solution de micorène à 0,5 cm³ dans 10 cm³ de sérum physiologique est mis dans la perfusion. Le teint reste rose.

Le 22.8.61 la perfusion est arrêtée dans l'après-midi, l'état étant satisfaisant.

Une ponction lombaire objective l'hémorragie méningée : liquide xanthochromique avec :

- 1 élément par mm³
- albumine 1,30 g %
- nombreuses hématies
- hémoglobine +

Par la suite ictère physiologique très intense (épreuve d'incompatibilité négatives) et épisode diarrhéique ayant bien réagi aux traitements.

Sortie en excellent état le 28.9.61

- Poids 3 kg. 150
- Fond d'oeil droit et gauche normal
- Pas de séquelles neurologiques apparentes.

II. - Enfant POR..... Gérard - né le 14.1.62 à 9 heures, pesant 2 kg 070.

Grossesse normale. Accouchement : siège complet, enfant criant aussitôt. Terme 7 mois 1/2.

Entre dans le service des prématurés le 14.1.62 à 11 heures.

A l'entrée cyanose très importante, respiration très rapide.

Aérosols de micorène de manière continue (2 ampoules de 1,5 cm³ dans 20 cm³ de sérum physiologique).

Dans l'après-midi pauses fréquentes. Deux apnées.

Le 15.1.62 enfant gris.

- extrémités cyanosées
- respiration rapide et irrégulière
- coeur normal
- gémit sans cesses

A l'auscultation pulmonaire crépitants ++ dans les deux champs.

L'enfant est mis en perfusion intraveineuse avec :

- 150 cm³ de sérum glucosé
- 10 mg d'hémisuccinate de cortisone
- 1 million de pénicilline
- 1/2 ampoule de micorène
- 1 ampoule d'heptamyl

Gardenal intramusculaire 1 cg 4 fois par jour.

Dans l'après-midi et la nuit : enfant agité, respiration "galopante" mais assez régulière, quelques crises de cyanose. Pas d'apnée.

Le 16.1.62. - L'enfant est légèrement mieux quant aux troubles respiratoires. Il est cependant raide et agité.

Une perfusion identique à celle de la veille est posée en ajoutant 4 mg de largactil.

Le gardénal intramusculaire est continué.

Le 17.1.62 - Une ponction lombaire objective un liquide xanthochromique avec, à l'examen de laboratoire :

- moins de 1 élément / mm³
- 1 g °/° d'albumine
- hémoglobine +

Les recherches immunologiques faites en raison de l'intensité d'un ictère précoce, masqué par la coloration grisâtre ou cyanosée due aux troubles respiratoires, reviennent négatives.

A l'auscultation pulmonaire : encombrement important avec crépitations dans les deux champs et tachycardie faisant penser à un oedème aigu non seulement d'origine centrale mais aussi de défaillance cardiaque, d'où adjonction au même traitement que la veille de :

- 1/8 mg d'ouabaine (2 x 1/16 mg)

Le gardénal, 4 x 1 cg en intramusculaire est continué.

Le 18.1.62 - L'état de l'enfant est amélioré. Le micorène n'est plus continué qu'en aérosols.

La perfusion intraveineuse ne comporte plus que :

- 75 cm³ de sérum glucosé
- 10 mg d'hémisuccinate de cortisone
- 1 million de pénicilline
- 2 mg de largactil
- 1 ampoule d'heptamyl

Le gardénal intramusculaire est gardé à la dose de 2 x 1 cg par jour ainsi que l'ouabaine : 2 x 1/16 mg par jour.

L'alimentation buccale est commencée à raison de 10 gr x 10 (gavages).

Le 19.1.62 - L'enfant va bien. La perfusion intraveineuse est arrêtée, l'alimentation buccale augmentée. Le traitement ne comporte que :

- cortancyl 3 x 1 mg
- pénicilline 500.000 unités
- heptamyl 1 ampoule par jour
- gardénal 2 x 1 cg

Aérosols de micorène à la demande.

L'encombrement pulmonaire persiste mais l'enfant

supporte bien ses gavages et les crises de cyanose sont rares.

Le 20.1.62 - Arrêt du gardénal.

cortancyl - heptamyl et pénicilline sont continués.

L'encombrement pulmonaire persiste.

Le 22.1.62 - Arrêt de l'heptamyl.

Le 24.1.62 - L'état général est nettement amélioré. L'ictère a disparu. L'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale.

Par la suite bonne évolution, quelques petites crises de cyanose cependant, avec électrocardiogramme, auscultation cardiaque, radios du crâne et électroencéphalogramme normaux.

L'électroencéphalogramme fait avant la sortie (4.3.62) était normalement organisé pour l'âge de l'enfant avec toutefois une activité hémisphérique plus lente à droite qu'à gauche.

Fond d'oeil droit et gauche normaux à la sortie.

En conclusion : bonne action de prèthcamide sur des troubles respiratoires d'origine centrale (hémorragie néo-natale) avec intrication probable de défaillance cardiaque gauche.

2 - Les fausses routes alimentaires.

On connaît la gravité de ces accidents auxquels on attribue une grande partie des morts dites subites du nourrisson.

En moins d'un mois nous en avons reçu 2 en urgence dans le service et l'action des perfusions de micorène nous a semblé très intéressante.

III. - Enfant CHA..... Pierrette née le 19.8.61

Entre dans le service le 27.8.61 à 5 heures du matin.
Anamnèse : Les parents ont été réveillés à 4 heures du matin par la respiration "grognante" de l'enfant. Elle était "bleue" les yeux révulsés ; la taie d'oreiller était souillée de lait.

A l'examen enfant cyanosée
tachycardique
convulsive
respiration stertoreuse

A l'auscultation crépitaunts ++ dans les deux champs pul -

monaires.

Les troubles pulmonaires, devant la cyanose associée à des troubles nerveux et aux régurgitations, sont alors attribués à une embolie de lait, rattachant ainsi les troubles nerveux à l'anoxie.

Mise en déclive et sous oxygène, l'enfant rejette beaucoup.

On dénude une veine et l'on pose une perfusion de 250 cm³ de sérum glucosé avec :

- 2 millions d'unités de pénicilline
- 12,5 mg d'hémisuccinate
- 1 ampoule d'heptamyl
- 1/3 ampoule de micorène

Dans la matinée léger mieux

Perfusion identique à la précédente posée dans l'après-midi : l'enfant n'est pratiquement plus choquée, la cyanose est moins intense, la respiration calme et de plus en plus profonde ; elle régurgite toujours un peu.

Le 28.8.61.

Respiration normale

Teint rose

Nouvelle perfusion intraveineuse avec

10 mg d'hémisuccinate

1 ampoule d'heptamyl

2 millions d'unités de pénicilline

Oxygénothérapie et déclive sont abandonnées.

Le 29.8.61 :

Arrêt de la perfusion.

Alimentation per os commencée

Par la suite bonne évolution. La radiographie pulmonaire faite le 1.9.61 ne montre aucune complication infectieuse.

En conclusion . bonne action du préthcamide, sur une embolie de lait, en association avec une thérapeutique anti-choc et un traitement de posture contribuant à la libération des voies aériennes supérieures.

IV. - Enfant HER.... Cécile

Entre dans le service le 12.9.61 âgée de 7 jours pour diarrhée et muguet buccal.

Poids : 2 kg. 760

Dans la nuit du 12 au 13 septembre fausse route alimentaire : l'enfant est cyanosée dyspnéique. Elle est mise sous oxygène, et des essais d'aspiration trachéale n'améliorent pas beaucoup le tableau.

Le lendemain matin l'état est inchangé :

- enfant bleue
- dyspnéique +++
- tachycardique
- sa température est à 36°

Elle est mise en déclive, les aspirations trachéales sont continuées, ainsi que l'oxygénothérapie et l'on pose une perfusion intraveineuse de :

- 400 cm³ de sérum glucosé
- 10 mg d'hémisuccinate de cortisone
- 1/2 ampoule de prèthcamide
- 1 ampoule d'heptamyl
- 2 millions d'unités de pénicilline

On injecte à la seringue, en intraveineuse, immédiatement 1/2 ampoule de coramine, en intramusculaire 0,15 gr de streptomycine.

Dans l'après midi l'état de l'enfant est très précaire, les convulsions sont fréquentes et nécessitent 2 cgs. de gardénal sodique intramusculaire.

Le 13.9.61

Léger mieux

La respiration est plus profonde

L'enfant moins cyanosée

Le micorène est arrêté ainsi que l'hémisuccinate de cortisone et le traitement ne comporte plus que :

- oxygène
- déclive
- perfusion intraveineuse de 200 cm³ de glucosé
- 200 cm³ de salé
- 2 millions de pénicilline.
- 0,15 grs de streptomycine intramusculaire

- mycostatine, colimycine, polymixine per os.

Le 14.9.61

La perfusion intraveineuse est arrêtée, l'alimentation buccale est reprise progressivement, l'oxygène et la position déclive sont abandonnées.

Seuls sont continués :

- pénicilline intramusculaire
1 million par jour pendant 6 jours.
- streptomycine intramusculaire
0,15 grs/ jour pendant 5 jours.
- polymycine, colimycine, mycostatine
per os pendant 6 jours.

Par la suite bonne évolution du muguet buccal, de la diarrhée primitive, et de la fausse route intercurrente.

La radiographie pulmonaire faite le 16.9.61 ne montre aucune complication.

L'enfant sort en bon état le 30.9.61.

3 - Les troubles respiratoires par coma barbiturique

Nous avons pu essayer le micorène de façon quasi expérimentale sur un coma barbiturique de nouveau-né, enfant accouché d'une femme en intoxication aiguë volontaire par le gardénal.

V. - Enfant MOG..... Françoise née le 14.7.62 au terme de 7 mois 1/2 d'une mère atteinte de troubles mentaux et en coma probablement barbiturique, depuis 48 heures.

Forceps facile. Extraction rapide.

L'enfant ne criant pas tout de suite, on pratique désobstruction et respiration artificielle. Les premiers mouvements respiratoires se produisent 5 minutes après la naissance.

· Le poids est de 2 kg. 170

L'enfant est admise ensuite au centre de prématurés. A son entrée on note une cyanose très importante, une respiration superficielle, une hypotonie masquée. Mise en route d'une perfusion intraveineuse de sérum glucosé à laquelle on ajoute pénicilline, hémisuccinate de cortisone et 1/3 ampoule de prèthcamide.

Par ailleurs oxygénothérapie continue et aérosol permanent de micorène.

Le teint de l'enfant devient rapidement rosé, la respiration se régularise.

Le 15.7.62

Renouvellement de la perfusion contenant pénicilline, hémisuccinate, 1 ampoule d'heptamyl et 1/2 ampoule de micorène, maintient de l'aérosol de micorène en permanence.

Le 16.7.62

Arrêt de la perfusion.

Des mouvements convulsifs plusieurs fois répétés font pratiquer une ponction lombaire qui ne permet pas d'objectiver d'hémorragie méningée.

Par la suite, bonne évolution, et l'enfant quittera le service le 10.9.62, pesant 3 kgs.

Un électroencéphalogramme pratiqué avant sa sortie ne montre pas d'anomalie et le fond d'oeil est normal.

4 - Troubles respiratoires au cours des méningites néo-natales.

Ici, il est certain que le prèthcamide n'a eu qu'une action passagère et n'a pas empêché l'évolution fatale dans les deux cas que nous rapportons, le processus infectieux n'ayant pas réussi à être jugulé par une antibiothérapie massive.

VI. - Enfant KAT..... Thierry né le 28.6.61

Poids de naissance 1 kg 720

Au 7ème jour de sa vie l'enfant ne pèse plus que 1 k 520. Hypothermie et surtout ictère fonçant rapidement.

Entrée dans le service le 6.7.61 : enfant ictérique, abdomen ballonné, dur et douloureux, rate palpable, mousse aux lèvres avec, à l'auscultation, crépitants aux deux bases.

Malgré l'absence l'état de choc on pense à un ictère septicémique et la ponction lombaire objective une méningite (liquide trouble et xanthochronique) rattachant ainsi les signes respira-

ratoires à une origine centrale.

La septicémie sera confirmée par l'apparition le lendemain d'éléments cutanés, la numération - formule sanguine (globules blancs - polynucléaires) l'hémoculture (présence de pyocyaniques) et enfin la vérification montrant, outre la méningite, une péritonite cloisonnée à pyocyaniques (culture de pus péritonéal).

En conclusion : troubles respiratoires d'origine centrale au cours d'une septicémie néonatale à pyocyaniques, avec localisation péritonéale et méningée.

Décès 24 heures après l'admission malgré l'institution du traitement dès l'entrée : corticothérapie et antibiothérapie par voie veineuse.

Cet enfant fut le premier pour lequel nous avons utilisé le micorène par voie veineuse. Dose : 0,5 cm³ dans 5 cm³ de sérum physiologique. Injection très lente, faite au cours d'une apnée résistant à toute autre thérapeutique (manipulation, masque à oxygène). Dès les premiers cm³ apparition de mouvements respiratoires très superficiels (type gasping) coloration rose des téguments. L'injection continuée (jusqu'à la fin des 5 cm³) provoque une coloration rouge écrevisse et l'apparition de mouvements convulsifs. La respiration est alors pratiquement normale quoique encore très superficielle.

Au cours des deux heures suivantes, pauses de plus en plus longues et apnée terminale.

VII. - Enfant LET..... Jean-Marc.

né le 9.7.61. Jumeau de 1 kg 780.

Dès l'entrée dans le service (le 9.7.61) l'enfant geint, mousse, et présente un tirage sous et sus-sternal important.

Le tableau est évocateur d'une hémorragie méningée et l'enfant est déconnecté avec 4 mgr de largactil répartis en injections intramusculaires toutes les heures au cours de la journée. On y ajoute l'oxygénothérapie.

Le 10.7.61

Tableau inchangé.

Des aérosols continus de micorène soulagent les troubles respiratoires. On ajoute de plus au traitement (largactyl) un toni-

cardiaque (heptamyl) et 3 cgrs de gardénal intramusculaire (3 x 1 cgr).

Le 11.7.61

Teint gris. Dyspnée +++ Hoquet, geignement, bref, tableau de choc et d'asphyxie.

La médication calmante est diminuée (arrêt de largactyl, gardénal continué 4 x 1 cgr par jour). On pose une perfusion intraveineuse comportant 12,5 mg d'hémisuccinate de cortisone, une ampoule d'heptamyl, 250 000 unités de pénicilline, dans 200 cm³ de sérum glucosé.

On décide alors d'associer aux nébulisations de prèthcamide l'introduction par voie veineuse de ce produit.

Au cours de la journée l'enfant reçoit, par deux fois lors d'apnées profondes et résistantes à la manipulation 1/2 cm³ de micorène dilué dans 5 cm³ de sérum. Bon résultat.

Le 12.7.61

Résultat de la ponction lombaire pratiquée la veille : 35 éléments par mm³ (polynucléaires altérés)

- nombreuses hématies.

D'où antibiothérapie : 2 millions de pénicilline dans la perfusion.

0,10 grs de streptomycine intramusculaire.

0,10 grs de tifomycine intramusculaire.

Même perfusion que la veille - gardénal - aérosols de micorène.

Par trois fois dans la journée (lorsque les apnées sont trop profondes) injection de 1/2 cm³ de micorène dilué dans 5 cm³ de sérum physiologique. Bon résultat.

Le 13.7.61 : La ponction lombaire ramène un liquide trouble.

Injection intrarachidienne de 0,005 grs de streptomycine
2,5 mg d'hydrocortisone

Même thérapeutique que la veille.

Au cours de cette journée c'est à 4 reprises que l'enfant reçoit 1/2 cm³ de prèthcamide dilué dans 5 cm³ de sérum physiologique.

La dernière injection n'est pas efficace. Décès à 23 heures. Vérification : Poumons : R.A.S.

Méningite avec dépôts purulents à la surface du cortex.

Culture des liquides céphalo-rachidiens des 11 et 13.7. colibacilles.

5 - Troubles respiratoires au cours de la Coqueluche

VIII. - Enfant TRA..... Roberto

Hospitalisé le 1.9.61 à l'âge de 1 mois pour coqueluche.

L'enfant présente une cardiopathie congénitale.

A son entrée il présente une cyanose et une dyspnée importante avec mousse aux lèvres. A l'auscultation on note une tachycardie, un gros souffle systolique irradiant dans le dos.

Traitement institué :	digitaline IV gouttes streptomycine 0,25 grs tifomycine 0,20 grs gardénal 6 cgrs oxygénothérapie + aérosol de micorène.
-----------------------	--

Le 4.9.61

Apparition de quintes asphyxiantes avec apnées prolongées de 3 à 15 minutes.

Mise en route d'une perfusion de sérum glucosé et salé avec hydrocortisone 6,25 mg
 cédilamide 0,5 cm³
 phénergan 10 cg

L'enfant fait alors un accident d'hypokaliémie. On arrête cédilamide et phénergan que l'on remplace par 4 cg de gardénal. La dose de digitaline est abaissée à II gouttes. Une perfusion de sérum glucosé est installée et du potassium prescrit en lavement.

Devant la persistance d'apnées on injecte à deux reprises le 9 et le 11.9 1 cm³ intraveineux de micorène dilué dans 5 cm³ de sérum.

- Le 12.9.61

Reprise de l'alimentation buccale. Toux persistante,

mais, à partir de cette date, plus de quintes asphyxiantes.

Malheureusement l'enfant fait une petite poussée d'insuffisance cardiaque. Même auscultation cardiaque.

Puis l'enfant semble supporter de moins en moins bien sa malformation. Malgré la régression très nette des quintes, il est pâle, et ne prend pas de poids, est essoufflé au cours des biberons, sans cyanose.

La radiographie thoracique montre un gros coeur.

L'enfant est adressé dans le service du Docteur Noailles et y décède le 11 octobre 1961.

La vérification a montré une communication interventriculaire haute avec un rétrécissement du tronc de l'artère pulmonaire.

IX. - Enfant VAS..... Véronique.

Hospitalisée le 5.6.62 à l'âge de 1 mois pour coqueluche. A son entrée enfant très fatiguée, grise, cyanosée avec tachycardie, gros foie, et polypnée entre-coupée de quintes asphyxiantes.

Le traitement aussitôt mis en oeuvre est :

Oxygène	Aérosols continus de micorène
Digitaline II gouttes	Perfusion de sérum glucosé
+ 2 millions de pénicilline + 1 g	de flabelline
Streptomycine 0,10 g.	

Malgré cela persistance de toux moniliforme et apnées dont deux, le 6.6, de 5 à 10 minutes, la dernière avec arrêt cardiaque, ces apnées nécessitant :

- respiration artificielle
- massages cardiaques
- micorène intraveineux : 1/3 ampoule dans
10 cm³ de sérum.
- hémisuccinate intraveineux 5 mg.

A l'auscultation râles sous crépitants de broncho-alvéolite dans les 2 champs pulmonaires.

Numération - formule sanguine d'infection.

Le 7. 6. 62

7 quintes dans la journée mais pas d'apnées notables ;
même traitement moins la flabelline.

Le 8. 6. 62

L'enfant est mieux. Respiration moins rapide - quintes
sans apnées.

Mais apparition d'une coloration très rouge du faciès.
Le traitement est maintenu mais avec oxygène et aérosol de prèth-
camide à la demande seulement puis arrêt.

Le 15. 6. 62

Enfant bien éveillée, non cyanosée.
Quintes sans apnées
Comportement psychomoteur et développement normal
pour 7 semaines.

Le 5. 7. 62

Quitte le service. Va bien.

L'enfant est revue ensuite à la consultation. Elle se
porte très bien.

oOo

CONCLUSIONS

Nous avons sélectionné parmi un grand nombre (120 environ dans notre service) 18 observations qui nous ont paru particulièrement instructives.

Elles nous ont permis de montrer l'efficacité du PRETHCAMIDE (MICORENE GEIGY) dans la réanimation du nouveau-né et du prématuré.

Les indications les plus intéressantes sont les hypoven-tilations aiguës d'origine centrale, essentiellement par hémor-ragie méningée (5 observations).

Mais nous avons également obtenu des succès thérapeu-tiques pour 2 cas de dyspnée par fausse route alimentaire, pour 2 cas de dyspnée coquelucheuse, pour des troubles respiratoires par incompatibilité sanguine et pour un coma barbiturique.

Moins évident est l'intérêt du préthcamide utilisé dans les oedèmes pulmonaires d'origine infectieuse et dans les trou-bles respiratoires des méningites néo-natales, le facteur infec-tieux décidant de l'évolution.

Outre la voie buccale que nous avons parfois utilisée, mais jamais seule et jamais non plus dans des cas très graves, et dont nous ne pouvons par conséquent juger objectivement des résultats, les modes d'administration les plus intéressants nous ont paru être la nébulisation et la voie intraveineuse.

Les posologies que nous avons finalement retenues sont :

- pour les nébulisations :

une ampoule de 225 mg. de préthcamide diluée dans 10 cm³. de sérum physiologique pour un prématuré de moins de 1 500 gram-mes, ceci par 24 heures ;

deux ampoules pour les prématurés d'un poids supérieur et pour les nourrissons.

Le taux d'oxygène à l'intérieur des incubateurs, mesuré par oxymétrie, étant maintenu constamment à 30 %.

- pour la voie intraveineuse :

en perfusion continue, la dose optima nous semble être de 0,5 cm³, 1 cm³ ou 1,5 cm³ (soit une ampoule) de préthcamide par jour, selon la gravité de l'état.

en injection directe, associée ou non à la perfusion, la posologie est généralement de 0,5 cm³. de préthcamide, dilués dans 20 cm³ de sérum, ou de 1 ampoule dans 20 cm³ renouvelables à la demande en tenant compte, bien entendu, des signes d'alarme en cas de surcharge.

Nébulisation et administration intraveineuse sont avec profit éventuellement associées.

17 observations sur 18 retenues nous ont prouvé la parfaite tolérance du produit ainsi utilisé.

Une seule fois nous avons dû interrompre l'aérosol devant l'agitation de l'enfant : les critères de surveillance du traitement sont la coloration, l'allure de la respiration et l'agitation, voire les mouvements convulsifs.

Le préthcamide nous a ainsi été d'un grand secours dans les différents cas de détresse respiratoire du prématuré et du nouveau-né, notre étude se limitant volontairement à ce premier âge de la vie.

oooooOooooo

Vu, le Président de Thèse :
Professeur M. LELONG

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

POTIER., A. (Lyon)

"Etude expérimentale chez l'homme d'un nouvel analeptique, le Micorène".

Extrait de la Revue Médicale de
Suisse Romande. - 1956 n° 12.

BOUYARD, P. et GUIN, J.J.

"Un nouvel analeptique respiratoire, le G 5668 par voie orale."

Thérapie 1959. - 14 - 1010.

BOUYARD, P. et SASSINE

"Sur la pharmacologie de 2 dérivés de l'acide crotonylbutyrique."

C.R. Soc. Biol. - Paris -
1957 - 151 - 970.

BOUYARD, P. et du CAILLAR, J.

"Un stimulant de la ventilation dérivé de l'acide crotonylbutyrique".

Anesthésie - Analgésie - Réanimation -
1958 - 15 - 973.

GAILLARD, L. et LAFONT, H.

"Utilisation d'un nouvel analeptique respiratoire en pédiatrie."

La semaine des Hôpitaux de Paris.
Annales de Pédiatrie
Mai 1962 - 34 1532/p. 328.

BORER, F. (Genève)

"L'emploi du Micorène en anesthésie."

Praxis 1958 - 27 - 645.

CORNE, G. et BAUDRAZ, P.

"Possibilités d'utilisation d'un analeptique, le Micorène, dans le traitement de l'insuffisance respiratoire."

Helvetica - Medica Acta

1957 - 24 - 374.

SADOUL, P. - LARCANA - STREIFF, F. et KOCH, R.

"Le Micorène en réanimation respiratoire."

Problèmes de réanimation.

RIGHINI, E. et RONCUZZI, R.

"L'Impiego del Micoren nella rianimazione del neonato"

Minerva Anestesiologica

58 - 24 - 432.

ABDALA, R.J. - CARANDRIA, F.H., ETCHEPAREBORDA, H.
LATORRE, R.J.

"Tratamiento de la Anoxia del recién nacido y del lactante con un nuevo analeptico de Sintesis.

Jomada Médica

1956 - 322.

DOMENJOZ, R. -

"Pharmacologie de l'analeptique Prêthcamide."
